



北海道公立大学法人
札幌医科大学
Sapporo Medical University

札幌医科大学学術機関リポジトリ *ikor*

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY

Title	抹消神経障害に対する治療の最新動向
Author(s)	今井富裕
Citation	札幌保健科学雑誌,第 6 号: 1-6
Issue Date	2017 年
DOI	10.15114/sjhs.6.1
Doc URL	http://ir.cc.sapmed.ac.jp/dspace/handle/123456789/6983
Type	Journal Article
Additional Information	
File Information	n2186621X61.pdf

- ・コンテンツの著作権は、執筆者、出版社等有します。
- ・利用については、著作権法に規定されている私的使用や引用等の範囲内で行ってください。
- ・著作権法に規定されている私的使用や引用等の範囲を越える利用を行う場合には、著作権者の許諾を得てください。

総 説

末梢神経障害に対する治療の最新動向

今井富裕

札幌医科大学保健医療学部作業療法学第一講座

多発神経障害の病理学的変化は全身的な軸索数の減少や脱髄である。これに対して、単神経障害や多発単神経障害はこれらの病理学的変化が単一あるいは複数の末梢神経に局限している。いずれの病型でも電気生理学的検査や病理検査などの臨床検査を用いて診断を確定するが、末梢神経障害は発症の解剖学的な病変分布の違いばかりでなく、急性、亜急性、慢性の時間的な発症様式によって分類することができる。本総説では、末梢神経障害を、軸索型多発ニューロパチー、脱髄型（性）多発ニューロパチー、ニューロン症、自律神経ニューロパチー、単ニューロパチーなどの臨床病型に分け、それぞれの病型の臨床的特徴や鑑別疾患について記載した。さらに主な末梢神経疾患として、糖尿病性ニューロパチー、中毒性ニューロパチー、免疫介在性ニューロパチー、遺伝性ニューロパチーを取り上げて治療の最新動向をまとめた。

キーワード：末梢神経障害、病理、電気診断、病型分類、治療

Recent trend in treatment of peripheral neuropathy

Tomihiko IMAI

Sapporo Medical University, School of Health Sciences, Department of Occupational Therapy

The pathological changes of polyneuropathy include generalized axonal loss and/or demyelination. On the other hand, mononeuropathy and mononeuropathy multiplex provide localized pathological changes in the peripheral nerves. Although the electrophysiological and histological findings are useful to determine the lesion, the peripheral neuropathy can be classified into several groups based on the time course (eg. acute, subacute, chronic) of the disease progression as well as the anatomical distribution. This editorial includes the characteristic features and differential diagnosis of the peripheral neuropathies such as axonal polyneuropathy, demyelinating polyneuropathy, neuronopathy, autonomic neuropathy and mononeuropathy. In addition, recent treatment trend is also described in diabetic neuropathy, toxic neuropathy, immune-mediated neuropathy and hereditary neuropathy.

Key words: Peripheral neuropathy, Histology, Electrodiagnosis, Classification, Treatment

Sapporo J. Health Sci. 6:1-6(2017)

DOI:10.15114/sjhs.6.1

はじめに

末梢神経障害を呈する疾患は多岐にわたり、一部には全身的な基礎疾患の合併症としての末梢神経障害の増加を含んでいる。本総説では、最新の知見に基づいて末梢神経障

害の病型分類と鑑別診断について概説し、主な末梢神経疾患として、糖尿病性ニューロパチー、中毒性ニューロパチー、免疫介在性ニューロパチー（ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー）、遺伝性ニューロパチー（シャルコー・マリー・トゥース病）を取り上げ、治療の最新動向をまとめる。

末梢神経障害の病型分類

病理学的に末梢神経障害（ニューロパチー）は罹患神経の軸索の長さに依存して障害が強まる“length-dependent”の軸索変性と、罹患神経の長さに依存しない“length-independent”の節性脱髄や神経細胞障害に分類される。症状分布からは、多発神経障害、単神経障害、多発単神経障害などに分類される¹⁾²⁾。

末梢神経障害を臨床的に鑑別する上で、電気生理学的検査が非常に重要である。軸索変性だけならば末梢神経伝導検査所見は電位振幅の低下が主体で、著しい伝導速度の低下は生じない（正常下限の70%以下に低下しない）。これに対して、脱髄が生じると著明な伝導速度低下（正常下限の70%以下に低下する）、電位持続時間の延長（時間的分散の増大）、伝導ブロックなどの異常所見がみられる³⁾⁴⁾。

病型ごとの臨床的特徴と鑑別診断

軸索型多発ニューロパチー

この病型の病理は“length-dependent”の軸索変性であり、神経軸索の最末端から神経変性が始まる。したがって、神経症状は長さに依存して強まる。運動神経と感覚神経がともに障害され、神経症状は対称的で、末梢優位である（手袋や靴下をはいたような分布になる）。四肢の腱反射は低下ないし消失する。一般に神経症状は下肢遠位部（足部）に強く、アキレス腱反射の低下が著しい。

末梢神経伝導検査では電位振幅の低下が検出され、伝導速度の低下は軽度である。軸索変性が強まると、電位が検出できなくなる。特に下肢の遠位部（腓腹神経など）では感覚神経活動電位（sensory nerve action potential; SNAP）が低下しやすい。

中毒疾患、全身的な代謝疾患、遺伝性疾患に多くみられる病型であるため、本病型が疑われた場合は、アルコールや薬物など摂取歴や末梢神経疾患の家族歴に注意する。糖尿病やアルコール多飲を否定した後に、内分泌疾患（甲状腺機能障害など）、ビタミン欠乏症（ビタミンB₁₂や葉酸欠乏など）、免疫異常などを鑑別していく。膠原病に合併する神経炎や異常物質の蓄積（アミロイドーシスなど）が疑われた場合は、末梢神経生検が行われる。

本病型を呈する疾患の中で最も頻度が高いのは糖尿病における多発ニューロパチーであり、両下肢遠位部優位の感覚障害が初発症状となる⁵⁾。先行する運動障害、片側性、上肢からの発症などは糖尿病性多発ニューロパチーと矛盾する臨床所見である。本症には下肢優位の多発ニューロパチーのほかに、心臓血管系、消化器系、泌尿生殖器系などの多彩な自律神経症状を呈することがある⁶⁾。本症はしばしば無症状のまま進行するが、無症状であっても神経伝導検査から重症度をとらえることが可能である⁷⁾。

脱髄型多発ニューロパチー

この病型には、免疫介在性ニューロパチーであるギラン・バレー症候群（Guillain-Barré syndrome；GBS）⁸⁾や慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CIDP）⁹⁾が含まれる。免疫介在性ニューロパチーは主に成人に発症する。

GBSは急性の多発ニューロパチーであり、診断する際に必要な所見は、二肢以上（通常四肢）における進行性の脱力と四肢深部腱反射低下である。その他に脳脊髄液の蛋白細胞解離などの診断を支持する所見がある。GBSの病理は必ずしも脱髄を呈するわけではなく、軸索型GBSも存在する。これに対して、CIDPは2か月以上かけて緩徐に進行する四肢筋力低下と感覚障害を主徴とする慢性の多発ニューロパチーである。CIDPはしばしばGBSの慢性型と考えられがちだが、免疫学的な発症機序からも末梢神経病理所見からもこの認識は誤っている。CIDPの病理には脱髄しかみられない。

シャルコー・マリー・トゥース（Charcot-Marie-Tooth；CMT）病のような遺伝性脱髄性ニューロパチーは通常小児期や青年期に発症する。臨床的には、感覚障害よりも運動障害を主体とすることが多く、左右対称性に下肢遠位筋の筋萎縮が目立ち、こうのとりの足（stork leg）や凹足を呈する。腱反射は通常全般的に低下する。

これらの脱髄型多発ニューロパチーでは、複数の罹患神経において、著明な伝導速度低下、電位持続時間の延長（時間的分散の増大）、伝導ブロックなどの末梢神経伝導検査所見がみられる。

ニューロン症

後根神経節細胞または脊髄前角細胞の障害によって発症する。後根神経節細胞が障害された場合は感覚性ニューロン症（sensory neuronopathy）を呈し、該当する部位の感覚障害を主訴とする。全身の後根神経節細胞が障害された場合はその障害範囲に対応して広範な感覚障害を生じる。四肢に強い感覚性運動失調を生じることもある。末梢神経伝導検査ではSNAPの低下や消失を認めるが、運動神経伝導検査や針筋電図は正常所見を示す。脊髄前角細胞が障害された場合は運動性ニューロン症（motor neuronopathy）を呈し、臨床所見が筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis；ALS）などの運動ニューロン疾患に酷似する。罹患筋に運動麻痺や筋萎縮を生じるが、感覚障害は認めない。電気生理学的検査で罹患筋に神経原性所見を認める。感覚神経伝導検査は正常である。運動性よりも感覚性ニューロン症の方が発症率が高く、傍腫瘍症候群、ビタミンB₁₂欠乏症、ピリドキシン中毒、脊髄癆、シェーグレン症候群などの自己免疫疾患が病因となる。

自律神経ニューロパチー

通常、起立性調節障害、排尿障害、インポテンスなどを主症状とする。自律神経障害単独で発症する特発性起立性低血圧や純粋汎自律神経障害 (pure pandysautonomia) は極めて稀である。自律神経ニューロパチーは糖尿病やアミロイドーシス、あるいは免疫介在性ニューロパチーのような体性神経の軸索変性や脱髄に合併して発症することが多い。

単ニューロパチーと多発単ニューロパチー

単ニューロパチーは単一の末梢神経に局限した障害であり、多発単ニューロパチーは複数の末梢神経に多発した単ニューロパチーである。それぞれ対応する神経に支配された部位の感覚障害や運動麻痺、あるいは腱反射の低下や消失を呈する。単ニューロパチーとしては絞扼性神経障害が多く、特に生理的絞扼部位で伝導障害を認めることが多い。上肢では手根管症候群や肘部尺骨神経障害、下肢では足根管症候群などが相当する。いずれも絞扼部位を明らかにするために末梢神経伝導検査が有用である。ときに絞扼性神経障害は糖尿病や関節リウマチなどの全身疾患の部分症状であることがある。その場合は基礎疾患の治療を優先させることもある。特に急性発症の単神経ニューロパチーあるいは多発単ニューロパチーが急速に進行する場合には、緊急治療対象 (neurological emergency) として速やかに原因を特定し治療を開始する必要がある。

主な末梢神経疾患における治療の新知見

糖尿病性ニューロパチー

糖尿病性ニューロパチーに対しては、これまでインスリン強化療法の有用性が報告されてきた。しかし、米国で行われた2型糖尿病患者に対するACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 研究では、心血管系に対する副作用死が増加したため研究が途中で中止されている¹⁰⁾。一方、インスリン強化療法後にしばしば急性有痛性ニューロパチーを発症することが知られている。その詳細な機序は未だ解明されていないが、急性有痛性ニューロパチーを発症した症例には高率に起立性低血圧や副交感神経異常を伴っていることや、表皮内神経線維密度の低下がみられることから¹¹⁾、小径線維に対する何らかの共通の病態の存在が示唆される。

糖尿病性ニューロパチーに対して積極的に投与されている薬剤は現在のところアルドース還元酵素阻害薬のエパルレストタット (キネダック®) のみである。糖尿病性ニューロパチーはしばしば神経痛を伴いQOLの低下の原因となるため、本邦では2010年に末梢性神経障害性疼痛に対してプレガバリン (リリカ®) が保険適応となり、2011年には有痛性糖尿病性ニューロパチーに対する治療ガイドラインが発表された。神経性疼痛の治療薬として、プレガバリンはlevel Aに、ベンラファキシン (イフェクサーSR®)、デユ

ロキセチン (サインバルタ®)、アミトリプチリン (トリプタノール®)、ガバペンチン (ガバペン®)、バルプロ酸 (デパケン®他)、オピオイド (モルヒネ®他) はそれぞれlevel Bに推奨されている¹²⁾。これらの薬剤は単剤で高用量を投与するよりも2剤を併用した方がより安全で効果的であるとする報告もある¹³⁾。

糖尿病性ニューロパチーの進展予防や疼痛軽減を目的として、活性酸素の産生による酸化ストレスを軽減するユビキノン¹⁴⁾、経口プロスタグランジンアナログであるペラプロスト (ドルナー、プロサイリン®)¹⁵⁾、ヒト神経成長因子に対するモノクローナル抗体であるフルヌマブ¹⁶⁾ による治験が試みられている。

中毒性ニューロパチー

有機溶剤など特殊な原因物質よりも一般治療薬の連用による発症が多い。1-ブロモプロパン (1-BP) はフロン系有機溶媒の代替物質として近年工業的に使用量が増加している可燃性液体有機臭素化合物であるが、1-BP 曝露による中毒性ニューロパチーを報告され、1-BP の使用には安全な労働環境の構築が求められる¹⁷⁾。一般薬としては、抗菌薬に注意する必要がある。最近、広域スペクトラムを持つ フルオロキノロン系薬剤によるニューロパチーに注意喚起されており、2013年には米国のFood and Drug Administration (FDA) による発表が行われている。特に初回治療の使用後2週間のニューロパチー発症に注意する必要がある¹⁸⁾。

小麦に含まれるグルテンによる末梢神経障害はあまり知られていない。発症機序はグルテン過敏症であり、感覚性ニューロン症を呈する。高齢で発症することが多く、消化器症状を伴い、グルテンフリーダイエットによって発症が抑えられる¹⁹⁾。

化学療法に伴うニューロパチーは癌治療における重要な制限因子であり、シスプラチンやビンクリスチンは感覚優位の多発ニューロパチーを起こす。シスプラチンによるニューロパチーの予防にビタミンEの有効性が報告され、シスプラチンを用いる化学療法での併用が勧められている²⁰⁾。タキサン系薬剤によって引き起こされるニューロパチーは女性乳癌患者の治療において頻度の多い合併症である。ドセタキセル (タキソテール®) よりパクリタキセル (タキソール®ほか) 使用例に多く、同剤で乳癌治療中患者の約70%の症例に感覚性多発性軸索障害を発症する²¹⁾。

骨髄腫の治療に用いる免疫調整薬のレナリドミド (レブラミド®) はサリドマイド (サレド®) よりも神経毒性が少ないと報告されている²²⁾。多発性骨髄腫のダブル自家移植治療に関連したサリドマイド-デキサメサゾン治療 (TD) またはボルテゾミブ (ベルケイド®) 併用TD治療 (VTD) は一定の頻度でニューロパチーをきたすがそのほとんどが可逆性であることが明らかになっている²³⁾。

また、イソニアジドも連用によって感覚性ニューロパチ

一を起こす。イソニアジドによる末梢神経障害はピリドキシンの代謝が阻害されることによって発症することが明らかになっているので、ピリドキシン（ビタミンB₆）の予防投与によって発症を回避できる。

免疫介在性ニューロパチー

1) ギラン・バレー症候群（GBS）

治療には免疫調整療法として、免疫グロブリン静注療法（intravenous immunoglobulin；IVIg）と血液交換療法が同程度に有効であることはすでに定着している。ステロイド治療は単独では行わない。American Academy of Neurologyのevidence-based guidelineでは、2011年に血液交換療法が²⁴⁾、2012年にIVIgが²⁵⁾、それぞれGBS治療のclass I、level Aの位置づけになっている。

しかしながら、現実的にはこれの治療に対して反応性が乏しい症例もみられる。時には急性の呼吸障害を呈する症例も存在する。このため、さらなる病態解明に向けて標的抗原の検索や予後予測に関する研究が行われている。

軸索型GBSの患者血清中にガングリオシドに対する自己抗体がみられるが、脱髄型GBSでは標的抗原の多くが不明である²⁶⁾。最近、脱髄型GBSの標的抗原として、ランヴィエ絞輪に局在するニューロファスチン（neurofascin、NF）186あるいはNF 155²⁷⁾ やシュワン細胞の傍絞輪部に発現し、髄鞘形成に重要なタンパクMoesin（membrane-organizing extension spike protein）²⁸⁾ が新たに同定されている。

GBSの予後を予測する因子としては、年齢、4週以内の先行する下痢症状、入院1週間以内に人工呼吸器装着、筋力低下発症から入院までの期間、徒手筋力テストのスコア、顔面神経麻痺・球麻痺の存在などが報告されている^{29) 30)}。

最近の研究からGBSの死亡率は約3%で、急性期の死亡は比較的少なく、回復期に肺炎や心血管合併症によって死亡する症例が多いことが明らかになっている³¹⁾。

2) 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）

CIDPの標的抗原は未だ不明であるが、その候補としてコンタクチン（contactin-1）およびコンタクチン関連タンパク（contactin-associated protein 1、Caspr 1）などの傍ランビエ絞輪部の分子、末梢神経ミエリンに局在する糖脂質、傍ランビエ絞輪部に局在するニューロファスチン（neurofascin）155が注目されている³²⁻³⁴⁾。これらに対する抗体の陽性率は低い、臨床症状が多様なCIDPの特徴を説明しうる標的抗原が多数存在する可能性が高い。

CIDPには経口ステロイド療法が有効であるが、病状によってステロイドパルス療法、IVIg、血液浄化療法が用いられる。最近、CIDPのIVIg療法について、初回投与から効果発現までの期間、最大効果を得るまでの期間、有効例の臨床的特徴などについて多数例で検討され、初回投与から3週間あけて2回目の投与を行った方が良く、さらに必要に応じて維持療法を行うことで最大の改善率が得られる可

能性が指摘されている³⁵⁾。IVIgには頭痛や発熱など比較的頻度の高い副作用があるものの、全般的にIVIgの長期安全性と認容性には問題がないと考えられている³⁶⁾。

免疫グロブリンの投与経路には静注のほかに皮下投与（subcutaneous administration of immunoglobulins、SCIG）も知られている。CIDPに対するSCIGは安全かつ効果的で有用な治療法と考えられ、IVIgと同程度の効果と生活の質の向上をもたらす可能性があり、今後更に長期的な治療の評価が期待される³⁷⁻⁴⁰⁾。

CIDPの治療ではステロイドパルス療法、IVIg、血液浄化療法のいずれも有効であるが、どの治療から開始するかに関しては一致した見解はなく、IVIgが簡便性と忍容性の点から最初に施行される場合が多い。治療効果だけではなく医療経済的な観点からも、これらの治療法の使い分けが議論されている⁴¹⁻⁴⁴⁾。

遺伝性ニューロパチー

遺伝子解析が進み、PMP22、PO、CX32など多くの遺伝子変異が明らかになっているが、まだ確立した治療法はない状況である⁴⁵⁾。CMT1A患者に対する新たな治療薬候補として、アスコルビン酸⁴⁶⁾、バクロフェン＋ナルトレクソン＋ソルビトールの合剤⁴⁷⁾、神経栄養因子であるニューレグリン-1⁴⁸⁾ が報告されている。CMTには障害の程度や治療への反応性を評価する確立された指標がないため、体力、器用さ、感覚、歩行、バランス、筋力、持久力の領域から構成される11項目のCMT 小児スケール（Pediatric Scale）が信頼性および精度の高い評価尺度として提案されている⁴⁹⁾。

おわりに

末梢神経障害の罹患率は加齢とともに増加するが、一部には全身的な基礎疾患の合併症としての末梢神経障害の増加を含んでいる。超高齢化社会を迎え、今後さらに末梢神経障害の罹患率は上昇すると予想される。末梢神経障害は中枢神経障害に比べて“軽く”みられがちである。しかし、患者のQOLを著しく損なっている場合もあり、末梢神経の病的な状態を正しく診断し、予防・治療することが望まれる。この講義が「末梢神経障害」の保健医療の一助になることを望む。

文 献

- 1) Spencer PS, Schaumborg HH: Central-peripheral distal axonopathy - the pathology of dying-back polyneuropathies. *Progr Neuropathol* 3 : 253-295, 1976.
- 2) 葛原茂樹：末梢神経障害，新老年病学，大内尉義，秋山弘子編，第3版，東京，東京大学出版会，2010，

- p827-832.
- 3) Kimura J: Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle, Principles and practice, 4th ed, Oxford, Oxford University Press, 2013, 74-98.
 - 4) 今井富裕: 高齢者における末梢神経障害. 日老医誌 52: 191-199, 2015.
 - 5) 糖尿病性神経障害を考える会: 糖尿病性多発神経障害 (distal symmetric polyneuropathy) の簡易診断基準. 末梢神経 15 : 92, 2004.
 - 6) 馬場正之: 糖尿病性神経障害. 日内会誌 98 : 779-786, 2009.
 - 7) 馬場正之: 神経伝導検査による糖尿病性神経障害の重症度診断. 臨神生 3 : 143-150, 2013.
 - 8) 日本神経学会, 監修: ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群診療ガイドライン2013, 「ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群診療ガイドライン」作成委員会, 編, 南江堂, 東京, 2013.
 - 9) 日本神経学会, 監修: 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー, 多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン2013, 「慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー, 多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン」作成委員会, 編, 南江堂, 東京, 2013.
 - 10) Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al: Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 376 : 419-430, 2010.
 - 11) Gibbons CH, Freeman R: Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol* 67 : 534-541, 2010.
 - 12) Bril V, England J, Franklin GM, et al: Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 76 : 1758-1765, 2011.
 - 13) Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al: Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"--a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 154 : 2616-2625, 2013.
 - 14) Hernández-Ojeda J, Cardona-Muñoz EG, Román-Pintos LM, et al: The effect of ubiquinone in diabetic polyneuropathy: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Diabetes Complications* 26 : 352-358, 2012.
 - 15) Shin S, Kim KJ, Chang HJ, et al: The effect of oral prostaglandin analogue on painful diabetic neuropathy: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 15 : 185-188, 2013.
 - 16) Wang H, Romano G, Frustaci ME, et al: Fulranumab for treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: A randomized controlled trial. *Neurology* 83 : 628-637, 2014.
 - 17) Samukawa M, Ichihara G, Oka N, et al: A case of severe neurotoxicity associated with exposure to 1-bromopropane, an alternative to ozone-depleting or global-warming solvents. *Arch Intern Med* 172 : 1257-1260, 2012.
 - 18) Etminan M, Brophy JM, Samii A: Oral fluoroquinolone use and risk of peripheral neuropathy: a pharmacoepidemiologic study. *Neurology* 83 : 1261-1263, 2014.
 - 19) Hadjivassiliou M, Rao DG, Wharton SB, et al: Sensory ganglionopathy due to gluten sensitivity. *Neurology* 75 : 1003-1008, 2010.
 - 20) Pace A, Giannarelli D, Galiè E, et al: Vitamin E neuroprotection for cisplatin neuropathy: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 74 : 762-766, 2010.
 - 21) Osmani K, Vignes S, Aissi M, et al: Taxane-induced peripheral neuropathy has good long-term prognosis: a 1- to 13-year evaluation. *J Neurol* 259 : 1936-1943, 2012.
 - 22) Briani C, Torre CD, Campagnolo M, et al: Lenalidomide in patients with chemotherapy-induced polyneuropathy and relapsed or refractory multiple myeloma: results from a single-centre prospective study. *J Peripher Nerv Syst* 18 : 19-24, 2013.
 - 23) Tacchetti P, Terragna C, Galli M, et al: Bortezomib and thalidomide-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: clinical and molecular analyses of a phase 3 study. *Am J Hematol* 89 : 1085-1091, 2014.
 - 24) Cortese I, Chaudhry V, So YT, et al: Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 76 : 294-300, 2011.
 - 25) Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, et al: Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 78 : 1009-1015, 2012.
 - 26) Sekiguchi Y, Uncini A, Yuki N, et al: Antiganglioside antibodies are associated with axonal Guillain-Barré

- syndrome: a Japanese-Italian collaborative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83 : 23-28, 2012.
- 27) Ng JK, Malotka J, Kawakami N, et al: Neurofascin as a target for autoantibodies in peripheral neuropathies. *Neurology* 79 : 2241-2248, 2012.
- 28) Sawai S, Satoh M, Mori M, et al: Moesin is a possible target molecule for cytomegalovirus-related Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 83 : 113-117, 2014.
- 29) Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, et al: Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 67 : 781-787, 2010.
- 30) Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, et al: Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 76 : 968-975, 2011.
- 31) Van den Berg B, Bunschoten C, van Doorn PA, et al: Mortality in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 80 : 1650-1654, 2013.
- 32) Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, et al: Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* 73 : 370-380, 2013.
- 33) Kuwahara M, Suzuki H, Samukawa M, et al: Clinical features of CIDP with LM1-associated antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84 : 573-575, 2013.
- 34) Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, et al: Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology* 82 : 879-886, 2014.
- 35) Latov N, Deng C, Dalakas MC, et al: Timing and course of clinical response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol* 67 : 802-807, 2010.
- 36) Donofrio PD, Bril V, Dalakas MC, et al: Safety and tolerability of immune globulin intravenous in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol* 67 : 1082-1088, 2010.
- 37) Markvardsen LH, Debost JC, Harbo T, et al: Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* 20 : 836-842, 2013.
- 38) Kuitwaard K, van Doorn PA, Vermeulen M, et al: Serum IgG levels in IV immunoglobulin treated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84 : 859-861, 2013.
- 39) Markvardsen LH, Harbo T, Sindrup SH, et al: Subcutaneous immunoglobulin preserves muscle strength in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Neurol* 21 : 1465-1470, 2014.
- 40) Cocito D, Merola A, Peci E, et al: Subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: a short-term nationwide study. *J Neurol* 261 : 2159-2164, 2014.
- 41) Kuitwaard K, Hahn AF, Vermeulen M, et al: Intravenous immunoglobulin response in treatment-naïve chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86 : 1331-1336, 2015.
- 42) Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al: Frequency and time to relapse after discontinuing 6-month therapy with IVIg or pulsed methylprednisolone in CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86 : 729-734, 2015.
- 43) Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al: Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 11 : 493-502, 2012.
- 44) Eftimov F, Vermeulen M, van Doorn PA, et al: Long-term remission of CIDP after pulsed dexamethasone or short-term prednisolone treatment. *Neurology* 78 : 1079-1084, 2012.
- 45) 中川正法 : Charcot-Marie-Tooth病の診断と治療・ケア. *末梢神経* 22 : 125-131, 2011.
- 46) Pareyson D, Reilly MM, Schenone A, et al: Ascorbic acid in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAAL and CMT-TRAUK): a double-blind randomised trial. *Lancet Neurol* 10 : 320-328, 2011.
- 47) Attarian S, Vallat JM, Magy L, et al: An exploratory randomised double-blind and placebo-controlled phase 2 study of a combination of baclofen, naltrexone and sorbitol (PXT3003) in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Orphanet J Rare Dis* 9 : 199, 2014.
- 48) Fledrich R, Stassart RM, Klink A, et al: Soluble neuregulin-1 modulates disease pathogenesis in rodent models of Charcot-Marie-Tooth disease 1A. *Nat Med* 20 : 1055-1061, 2014.
- 49) Burns J, Ouvrier R, Estilow T, et al: Validation of the Charcot-Marie-Tooth disease pediatric scale as an outcome measure of disability. *Ann Neurol* 71 : 642-652, 2012.